

## 明 細 書

### メカノケミカル式センサー

### 技術分野

[0001] 本発明は、メカノケミカル式センサーに関するものであり、特に、機能性薄膜の機械的変形を検出してこれに基づき機能性薄膜の化学反応などを検出するメカノケミカル式センサーに関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来、様々な微量物質によって機械特性が変化する材料が知られており、これらの材料は微少量検出の手段として用いられている。しかしながら、従来技術では検出機能を持つ薄膜材料を別個に製作しそれらを機械特性試験装置に取り付けることによって測定を行っていた。このため、検出機能をもつ材料を小型化する事ができず、検出速度、検出感度の点で問題を抱えていた。さらに、薄膜材料の剥離や装着時に発生する応力や歪、装着される部材との接着強度の低下などの誤差要因が多かった。

[0003] 例えば、従来技術のメカノケミカル式検出技法としては、モロゾフ他によるリガンドと高分子材料との相互作用の検出する方法(モロゾフ他著「リガンドと高分子材料との相互作用の検出」(Detection of ligand Interaction with polymeric material、米国特許第6,033,913号、発明者:Victor Morozov and Tamara Morozova、特許出願人:New York University)、モロゾフ他著(Victor N. Morozov and Tamara Ya. Morozova, Mechanical Detection of Interaction of Small Specific Ligands with Proteins and DNA in Cross-Linked Samples, Analytical Biochemistry 201, pp.68-79 (1992))を参照されたい。)があるが、上述した諸課題を抱えている。

[0004] また、従来技術のピックアップ方式検出技法(山形他著「マイクロ蛋白質フィルムのメカノケミカル効果を用いた新バイオセンサー」(A new biosensor using mechano-chemical effect of micro protein film, Y.Yamagata, V.N.Morozov, K.Inoue, J.Kim, H.Ohmori, T.Higuchi, The Seventh World Congress on Biosensors 2002 Abstract Book, A1.07 (2002)を参照されたい。)では、微細な針により機能性高分子

あるいはタンパク質のサンプルを突き刺してピックアップする必要があるが、この方法ではピックアップの作業 자체が極めて困難であり、また、針により貫通させた穴の周辺に応力が集中し、機能性高分子膜あるいはタンパク質膜の物性変化を正確に捉えられない(即ち、検出シグナルが小さくなる)という問題を抱えていた。また、微少物質を含む溶液などの被検出媒体の量も多く必要であった。加えて、機能性材料の交換に手間と時間がかかり、機能性材料の設置位置のバラツキなどによって再現性が低く、さらに、多種類の検出用機能性材料を同時に使用する事は困難であった。

[0005] さらに、微小な機械物性変化を検出する力センサーもその装置の構造上から、大型のものを使用せざるを得ず、サイズ効果を鑑みると検出感度には限界があった。また、微細構造体を用いたバイオセンサーとしては、自己組織化単分子膜(SAM: Self-Assemble Monolayer)を利用した研究例(フリッツ他著(J.Fritz, M.K.Baller, H.P.Lang, H.Rothuizen, P.Vettiger, E.Meyer, H.J.Guntherodt, Ch.Gerber, J.K.Gimzewski, Translating Biomeolecular Recognition int Nanomechanics, Science, vol.288, pp.316–318, April (2000))を参照されたい。)が報告されているが、単分子膜を利用しているため、極めて検出シグナルが小さく、実用的な感度は得られていない。

#### 【0006】発明の目的

従って、本発明は、上述した諸課題を解決したメカノケミカル式センサーを提供することを目的とする。

#### 発明の開示

[0007] 本発明によるメカノケミカル式センサーは、  
その表面の少なくとも一部に機能性薄膜が形成されている微小機械構造体と、  
前記微小機械構造体を支持する支持手段と、  
前記微小機械構造体の機械的物性変化(伸縮、歪、弾性定数や応力の変化など)  
の物性変化の少なくとも1つ)を検出する検出手段(力センサー、光学式変位検出器  
、非接触式変位検出器など)と、  
を具えることを特徴とする。

[0008] 本発明によれば、検出された機械的変形に基づき機能性薄膜の化学反応等を検

出することができる。また、予め機能性薄膜が一体化して形成された微小機械構造体を使用するため、機能性薄膜と微小構造体との接合強度が高く、より高い検出シグナルが得られ、より測定精度や測定感度を向上させることができる。換言すれば、微小量検出機能を持つ機能性薄膜を成膜したそのままの状態で本センサーに装着することができるため、従来のような成膜、剥離、装着という2段階の操作が不要となりこの剥離・装着の際に発生する膜内部に発生する応力などの影響を皆無にすることができるため、極めて高精度かつ高感度に測定を行うことが可能となる。

[0009] また、本発明によるメカノケミカル式センサーは、

前記微小構造体は、その表面に前記機能性薄膜が形成されている第1の領域と、前記支持手段に支持される第2の領域とを含み、前記第1と第2の領域とは離間されしており、前記第1の領域は薄膜である、  
ことを特徴とする。

[0010] 本発明によれば、第1の領域をできる限り薄い薄膜にすることで、機能性薄膜の機械的物性変化を高感度かつ高精度で検出することができる。さらに第2の領域を第1の領域から離間することで、第1の領域に存在する機能性薄膜への影響を抑えることが可能となり、測定精度や測定感度をさらに向上させることができる。即ち、構造体を支持するときに前記機能性薄膜が形成されていない第2の領域で支持することにより、表面に形成されている機能性薄膜の機械的物性に変化を与えることが少なくすることができ、さらに測定精度を向上させることもできる。

[0011] 本発明によるメカノケミカル式センサーでは、前記微小構造体は複数であり、それぞれ異なる前記機能性薄膜を具えることが好適である。複数の異なる機能性薄膜を利用することで、未知の物質を1つまたは複数含む試料溶液の測定・定量を一回の操作で実施することが可能となる。

[0012] また、本発明によるメカノケミカル式センサーでは、前記機能性薄膜は、生体高分子(例えば蛋白質など)または合成高分子(例えば機能性樹脂、合成繊維、合成ゴムなど)を用いることが好適である。しかしながら、微小構造体の薄膜形成領域で成膜し、ある程度の結合力で当該領域表面に固定され得るものであって、標的物質と何らかの反応を起こす物質であれば、その他の物質(金属や無機物質など)でも使用し

得る。

- [0013] さらにまた、本発明によるメカノケミカル式センサーは、  
前記機能性薄膜は、エレクトロスプレー・デポジション(ESD)法により前記微小構造  
体の表面上に直接的に形成される、  
ことを特徴とする。
- [0014] 本発明によれば、ESD法は、成膜時に加熱が必要なくあらゆる温度範囲で成膜が  
可能なため、成膜時に膜の材料である機能性材料(蛋白質)などの機構的活性や生  
物学的活性を何ら損なうことがないため、さらに、測定感度・測定精度を向上させること  
ができる。
- [0015] さらにまた、本発明によるメカノケミカル式センサーは、  
前記機能性薄膜は、インクジェット法により前記微小構造体の表面上に直接的に形  
成される、  
ことを特徴とする。
- [0016] インクジェット法は、装置が安価であり成膜の再現性も高いなど様々な利点がある。  
また、インクジェット法およびESD法は極めて薄い薄膜を再現性良く作製できる。
- [0017] さらにまた、本発明によるメカノケミカル式センサーは、  
前記検出手段は、前記機能性薄膜の機械的物性変化によって変位しないあるいは  
は極めて小さい変位しか発生しない領域(「てこ」の支点として作用する部分、例えば  
ヒンジ部など)を持ち、  
前記微小構造体は、その一端を試料溶液に浸した場合に前記領域が液面付近に  
置かれる、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [0018] 本発明によれば、変位が少ない領域が試料溶液の液面付近に置かれることによつ  
て、試料溶液による表面張力や水面変動による外乱が除去あるいは低減され、より  
測定精度を向上させることができる。
- [0019] さらにまた、本発明によるメカノケミカル式センサーは、  
前記検出手段は、力検出センサー、および、前記機能性薄膜に初期張力などの張  
力を与えるアクチュエータを具える、

ことを特徴とする。

さらにまた、本発明によるメカノケミカル式センサーは、

前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサー(光センサー、レーザ干渉計など)である、  
ことを特徴とする。

[0020] 上述したように本発明の解決手段をセンサー即ち装置として説明してきたが、本発明はこれらに実質的に相当する方法としても実現され得るものであり、本発明の範囲にはこれらも包含されるものと理解されたい。

例えば、本発明によるメカノケミカル式検出方法は、  
微小機械構造体の表面の少なくとも一部に機能性薄膜を形成するステップと、  
前記微小機械構造体を支持する支持ステップと、  
センサーを用いて前記微小機械構造体の機械的物性変化(伸縮、歪、弾性定数や応力の変化などの物性変化の少なくとも1つ)を検出する検出ステップと、  
を含むことを特徴とする。

### 図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、本発明によるメカノケミカル式センサーに使用される一体型微小構造体(検出器本体)の構造を示す図である。

[図2]図2は、図1に示した一体型検出器を用いた本発明によるメカノケミカル式センサーの基本構成を示す図である。

[図3]図3は、一体型検出器のフローセル部分(水面変動力の低減効果)の構成をさらに詳細に示す図である。

[図4]図4は、検出器本体として使用する微小構造体の製造法(フォトリソグラフィ+精密機械加工法)の工程を示す図である。

[図5]図5は、ESD法を利用して本発明で使用する検出器本体に機能性薄膜を形成する方法を示す模式図である。

[図6]図6は、カンチレバー(片持梁)の表面に機能性薄膜を形成した微小構造体を

用いたメカノケミカル式センサーの構成を示す図である。

[図7]図7は、本発明によるメカノケミカル式センサーで  $\alpha$ -lactalbumin を検出したときの検出シグナルを示すグラフである。

[図8]図8は、蛋白質薄膜を形成しない状態での同様の実験結果を示すグラフである。

### 発明を実施するための最良の形態

[0022] はじめに、本発明の原理および作用を詳細に説明する。

本発明では、機能性材料を予め用意された微小構造体上に一体となるように形成する事で、機能性材料の小型化、微小化を図ると共にその取り扱いを容易にさせ、検出速度・感度の向上、被検出媒体の微少化、多数のサンプルによる同時検出を可能とするものである。微小構造体を利用することで、サイズ効果により極めてコンプライアンスの低い弾性変形部を利用して共振周波数を高く保つことが可能なため機能性薄膜の機械物性変化を高感度かつ高精度に検出可能である。

[0023] さらに、機能性薄膜を微小構造体上に直接形成することで、微小構造体との接合部の強度を大幅に高めることが可能となりより大きな検出シグナルを得ることが可能となる。さらに、機能性薄膜の形成手法として、エレクトロスプレー・デポジション法やインクジェット法などを使用することで、単分子膜に比較して厚い(100nm～数  $\mu$ m)薄膜を形成可能なため、大きなシグナルを得ることが出来る。

[0024] 以下、諸図面を参照しつつ本発明の実施態様を詳細に説明する。

図1は、本発明によるメカノケミカル式センサーに使用される一体型微小構造体(検出器本体)の構造を示す図である。図の上側(斜視図)に示すように、検出器本体(一体型微小構造体)10は、本体へ取り付けを行う支持部11とそれに弾性ヒンジ12を介して接続された2個のアーム14a, bより構成される。2個のアームのうち一方のアーム14aは、アクチュエータに接続され、他方のアーム14bは微小力センサーに接続される。2個のアームの下端に繋がる薄膜形成領域16は図の下側(側面図)に示すように厚さが1から10  $\mu$ m程度(長手方向には約100～1000  $\mu$ m)と薄くなっており、ここに機能性高分子／タンパク質チップ、即ち機能性薄膜18が結合されている。チップと検出器本体との結合は、エレクトロスプレー法などにより直接結合させることも可

能であるが、カルボキシルメチルデキストランなどのような固定化材を事前に塗布してもよい。弾性ヒンジ部12は幅が1から $10\text{ }\mu\text{m}$ 程度と厚さに比べて薄くできており、正面図で平面内の方向への剛性は非常に低いが平面と垂直な方向の剛性は大きくなっている。2個のレバーをタンパク質膜の長手伸縮方向へのみ動かすことができる。これにより、膜のねじれ等による影響を最小限にすることができる。また、両アーム14は各々薄膜形成領域16の両端(ここが力点となる)に接続しており、この両端が力点、アーム14はてこ(レバー)、弾性ヒンジ12が支点としてそれぞれ機能する。そして、アーム14の上部はセンサー(図示しない)やアクチュエータ(図示しない)に接触し、その箇所が作用点として機能し、薄膜形成領域16上の機能性薄膜18の機械的物理変化を感度よく測定し得る構成となっている。

- [0025] 図2は、図1に示した一体型検出器を用いた本発明によるメカノケミカル式センサーの基本構成を示す図である。

図に示すように、メカノケミカル式センサー100は、ベース110、検出器取り付け部(支持手段)120、一体型検出器(検出器本体)130、微小力センサー140、圧電アクチュエータ150、微動ステージ152、およびフローセル160を具える。また、一体型検出器130は、ベース110の取り付け部120によって支持されている。一体型検出器130は、圧電アクチュエータ150と接触させてあるアーム134aと、微小力センサー140と接触させてあるアーム134bと、薄膜形成領域136と、この薄膜形成領域の表面上に形成されている機能性薄膜(この例ではタンパク質膜を用いる)138とを具える。図示はしないが、本センサーは、検出した信号をデジタル値に変換するA/DコンバータやDSPまたは検出結果をグラフとして表示するディスプレイ、測定結果を格納する記憶装置、アクチュエータや微動ステージや微小力センサーなどを制御する制御器なども具える。

- [0026] 一体型検出器130支持される部分は比較的大きく(1~5mm程度)かつ強度も優れているためにピンセットなどで保持して容易に取り扱うことが可能となっている。圧電アクチュエータ150は1から $100\text{ }\mu\text{m}$ 程度の変位を発生可能な素子で、分析過程でタンパク質膜に伸縮振動を与え、弾性率を測定するために使用される。力センサー140はおよそ $1\text{ }\mu\text{N}$ 以下の分解能を持ち、タンパク質膜の伸縮によって発生した力

を右側のアーム(レバー)を介して検知することによって、機能性高分子膜／タンパク質膜と標的物質の結合によって生じた分子レベルの変化に基づく伸縮、弾性率の変化を測定する。

- [0027] 図3は、一体型検出器のフローセル部分(水面変動力の低減効果)の構成をさらに詳細に示す図である。

検出器の先端部分である薄膜形成領域136および機能性薄膜(蛋白質チップ)138は、標的物質を含んだ溶液を流すフローセル160に浸される。フローセル160には通常pHを一定に保つためのバッファー溶液とこれに標的物質を含ませた溶液を交互に流し標的物質による反応が発生するかどうかを検査する。この際に、溶液を送り込むポンプの脈動や、振動の影響などによりフローセル160の水面が変動するが、フローセル160およびタンパク質チップのサイズが非常に小さいため面積力である表面張力の影響が大きくなり、これが信号にたいして外乱として作用するという問題があった。しかし、図示した構造の検出器ではヒンジ部分付近を水面近くになるように配置することでこの表面張力や水位変化などの影響を最小限に押さえることができる。これは、ヒンジ132付近ではレバー(アーム)の変位が非常に小さい(即ちヒンジ132が支点として作用する)ためここに働く外力も結果として検出される力には非常に小さな影響しか与えないためである。一般的に、機械的に弾性変形を発生する微細構造体を利用する場合その変位が少なくなる点を水面付近に配置することで水面からの表面張力による外乱を大幅に低減することが可能となる。図示はしないが、フローセルは、定量で液体を供給し得る液体供給装置(ポンプなど)を具える。また、機械的物性は、温度の影響を受け易いため、本センサー全体(少なくとも微小構造体の機能性薄膜とアーム部)を一定の温度に保持する恒温装置などの温度制御装置(図示しない。)を具えることが好適である。

- [0028] さらに、検出感度を高めるために、変位拡大機構を微小構造体に組み込むことも可能である。さらに、複数の微小構造体(即ち、複数の異なる物質の機能性薄膜)を使用する場合は、構造体別にフローセルを用意し、異なる物質や異なる濃度の試料溶液をそれぞれのフローセルに流すこともできる。

- [0029] 図4は、検出器本体として使用する微小構造体の製造法(フォトリソグラフィ+精密

機械加工法)の工程を示す図である。

図に示すように、まずウエファー上に厚膜フォトレジスト(SU-8)等を塗布し、マスクを介して露光を行い、現像する。これにより微細構造体の形状がフォトレジストにより形成される。このプロセスはX線を用いたプロセスを利用することも可能である。前記のフォトレジストの構造体にニッケル、クロム等の電気鋳造を施し、構造体を形成する。このときに形成される構造体は電気鋳造により平坦度が大きく悪化するためこれを超精密研削加工法(ELID研削法など)を用いて平坦化加工あるいは必要な段差加工を行う。その後、フォトレジストを除去して完成体の微細構造体410を取り出すことで、安価に大量生産を行うことが可能となる。この方法以外にも、超精密機械加工法、放電加工法、プレス打ち抜きなどの機械加工法により直接微細構造体を形成することも可能である。

[0030] 図5に、ESD法を利用して本発明で使用する検出器本体に機能性薄膜を形成する方法を示す模式図である。機能性薄膜を微細構造体に形成する手法としては、エレクトロスプレー・デポジション(ESD)法を利用することができる。微細構造体510の下部にはあらかじめ水溶性ポリマー(PVPなど)を塗布しておき、この上からエレクトロスプレー・デポジション法により機能性高分子タンパク質などの薄膜を形成する。その後、架橋剤(グルタルアルdehydなど)の蒸気による処理等の方法により機能性高分子を固定化する。さらにその後、水中に浸すことにより下地の水溶性ポリマー等が溶出し、独立した薄膜と一体となった微小構造体を取り出すことができる。カンチレバー型の微小構造体を利用する場合は、水溶性ポリマーの下地は必要ないが、同様の手法にて機能性薄膜を形成することができる。

[0031] また、エレクトロスプレー・デポジション法以外にインクジェット法、マイクロスタンピング法、圧電アクチュエータによる霧化器と静電気力による捕集作用を利用した方法、スポットティング法などにより薄膜を形成することも可能である。

機能性薄膜が微小構造体と結合する部位周辺に予めpoly-L-lysineやその他の比較的高い機械的強度が得られる高分子の薄膜を形成しておくことで、結合部の応力集中を低減することが可能となり、かつ機能性薄膜の補強をすることが出来るため、得られる検出シグナルが増大しさらに測定感度・測定精度を高めると共に、ハンドリン

グをさらに容易することが可能となる。

- [0032] 微小構造体の変形、即ち、機能性薄膜の張力変化、機械的物性変化を検出する方法としては、様々な手法が存在するが、例えば前記の光てこ、レーザー干渉計や静電容量式変位計、光学式変位系を利用する方法が考えられる。これ以外にも微小構造体の弾性変形した部位の変形を検出することの出来るセンサーを組み込む方法が可能である。このセンサーとしては、ピエゾレジスティブ材料や圧電材料を利用したもの、静電容量を利用したものなどが考えられる。
- [0033] 機能性薄膜を装備した微小構造体を多数アレイ上に並べることで、異なる機能性薄膜を用いて未知の微量物質を検出するシステムや、多数の標的物質を同時に検出するシステムや、クローズされたマイクロチャンネルやフローセル内に設置することで、取り扱いを容易にし、外乱の影響を少なくするシステムの構成も可能である。
- [0034] 図6は、カンチレバー(片持梁)の表面に機能性薄膜を形成した微小構造体を用いたメカノケミカル式センサーの構成を示す図である。
- 図に示すように、微小構造体としてのカンチレバー610のレバー部605の表面へ機能性薄膜618をコーティングする。機能性薄膜618は自立することなく、カンチレバーの表面に固定される。この場合、機能性薄膜618の物性変化(伸縮、弹性定数の変化)によりレバー部605表面に張力が発生し、レバー部の曲がり量が変化する。この変化は、機能性薄膜618にレーザ光源からレーザを照射し、その反射光を4分割フォトダイオード630で検出する。例えば、この変化は、光てこ、ピエゾレジスティブ検出器、レーザー干渉計などによって検出する。微小カンチレバーの材料としては、シリコン、金属のほかにプラスチック材料を用いることも出来る。カンチレバーのレバー部表面への機能性薄膜の形成は、エレクトロ／スプレー・デポジション法やインクジェット法、スクリーンプリンティング法などが利用可能である。
- [0035] 図7は、本発明によるメカノケミカル式センサーで  $\alpha$ -lactalbuminを検出したときの検出シグナルを示すグラフである。

カンチレバー型の微小構造体としてエポキシ系フォトレジスト(MicroChem SU-8)を用いて構造体を形成し、その表面に導体化のために金の薄膜を蒸着し、さらにその上にエレクトロスプレー・デポジション法により蛋白質( $\alpha$ -lactalbumin)薄膜を形成し

た。このカンチレバーの下方より「光てこ方式」にて変位をモニターしつつ、純水、バッファー溶液(HEPES)、カルシウム溶液を滴下することにより検出シグナルを得た。

[0036] また、ブランクテストとして、図8は、蛋白質薄膜を形成しない状態での同様の実験結果を示すグラフである。

図7に示すように、蛋白質薄膜が持つ検出器の場合は、カルシウムイオンによる反応、即ち蛋白質と当該イオンとの間の化学結合(即ち何らかの相互作用)を示すシグナルが得られており、一方、ブランクテストの図8では何ら目立った信号の変化が無いことから、本センサーで微量物質を検出し得ることがわかる。

[0037] 本発明による装置は、機能性薄膜と液体中、気体中の物質との特異的化学反応により、液体、気体中の微少物質の検出、定量、分析あるいは光、温度、放射線などの環境変化の検出、定量、分析に用いられる。主な応用分野としては、製薬、医療のための生化学分析、生化学および分子生物学での微少有機物質、タンパク質等の分析、化学、生物プラント、農業などでの水質検査、生成物資濃度定量管理などに使用可能である。また、空気中の微量ガスの検出、光や温度、放射線等の環境変化の測定にも使用できる。

### 産業上の利用可能性

[0038] 本明細書では、様々な実施態様で本発明の原理を説明してきたが、本発明は上述した実施例に限定されず、当業者であれば、本明細書の開示に基づき幾多の変形および修正を施すことが可能であり、これら変形および修正されたものも本発明に含まれるものと理解されたい。

[0039] 例えば、実施態様の検出対象としては、溶液を用いたがこれは一例に過ぎず、機能性薄膜と何らかの相互作用をもたらすものの、気体、放射線、電磁波、光などであっても本メカノケミカルセンサーで検出、定量などが可能である。

[0040] また、実施態様では、機能性薄膜として蛋白質を用いたが、詳細にはタンパク質非晶質膜、蛋白結晶化膜など用いることができ、その他の有機高分子膜、金属膜、無機セラミックス膜なども使用可能である。また、膜以外の棒状、線維状、板状、膜状物質であっても用いることができる。

さらに、測定する機械的特性としては、必要に応じて弾性定数(縦弾性、横弾性、

ポアソン比など)、内部減衰定数、自然長の変化(伸縮)など様々なものを測定可能である。

## 請求の範囲

- [1] その表面の少なくとも一部に機能性薄膜が形成されている微小機械構造体と、  
前記微小機械構造体を支持する支持手段と、  
前記微小機械構造体の機械的物性変化を検出する検出手段と、  
を具えることを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [2] 請求項1に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記微小構造体は、その表面に前記機能性薄膜が形成されている第1の領域を含  
み、この第1の領域は薄膜である、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [3] 請求項1に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記微小構造体は複数であり、それぞれ異なる前記機能性薄膜を具える、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [4] 請求項1に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記機能性薄膜は、生体高分子、または、合成高分子である、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [5] 請求項1～4のいずれか1項に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記機能性薄膜は、エレクトロスプレー・デポジション法により前記微小構造体の表  
面上に直接的に形成される、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [6] 請求項1～4のいずれか1項に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記機能性薄膜は、インクジェット法により前記微小構造体の表面上に直接的に形  
成される、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。
- [7] 請求項5に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、  
前記検出手段は、前記機能性薄膜の機械的物性変化によって変位しないあるいは  
は極めて小さい変位しか発生しない領域を持ち、  
前記微小構造体は、その一端を試料溶液に浸した場合に前記領域が液面付近に  
置かれる、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [8] 請求項5に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記検出手段は、力検出センサー、および、前記機能性薄膜に張力を与えるアクチュエータを具える、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [9] 請求項7に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記検出手段は、力検出センサー、および、前記機能性薄膜に張力を与えるアクチュエータを具える、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [10] 請求項5に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサーである、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [11] 請求項7に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサーである、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [12] 請求項8に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサーである、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

- [13] 請求項6に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記検出手段は、力検出センサー、および、前記機能性薄膜に張力を与えるアクチュエータを具える、  
ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

[14] 請求項13に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサーである、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

[15] 請求項14に記載のメカノケミカル式センサーにおいて、

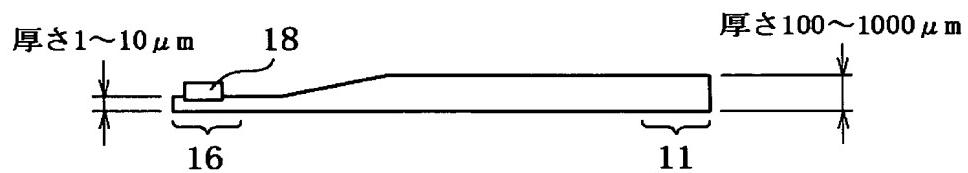
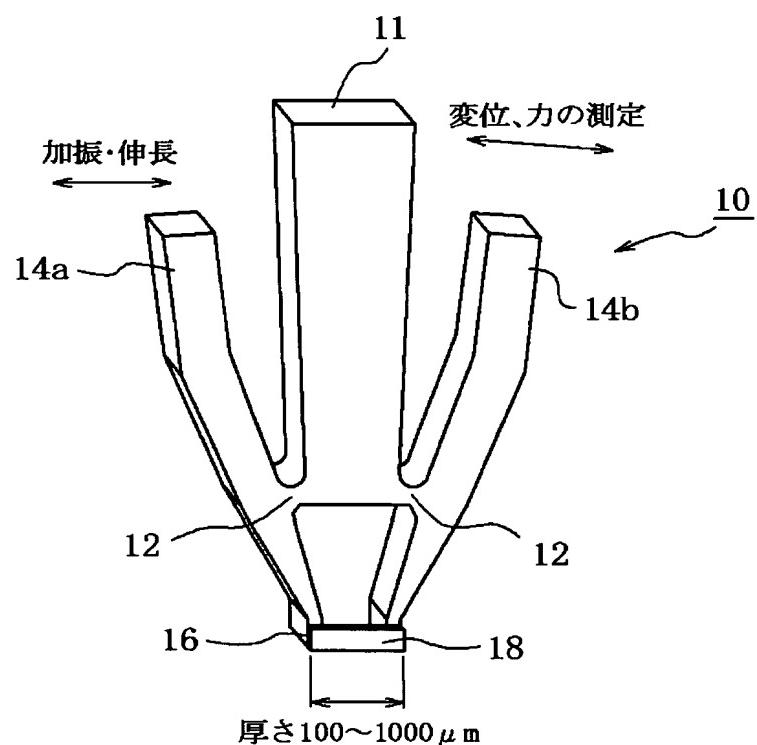
前記微小機械構造体は、微小片持ち梁を具えこの微小片持ち梁上に前記機能性薄膜が形成されており、

前記検出手段は、前記微小機械構造体の微小片持ち梁の曲げ変形を検出し得るセンサーである、

ことを特徴とするメカノケミカル式センサー。

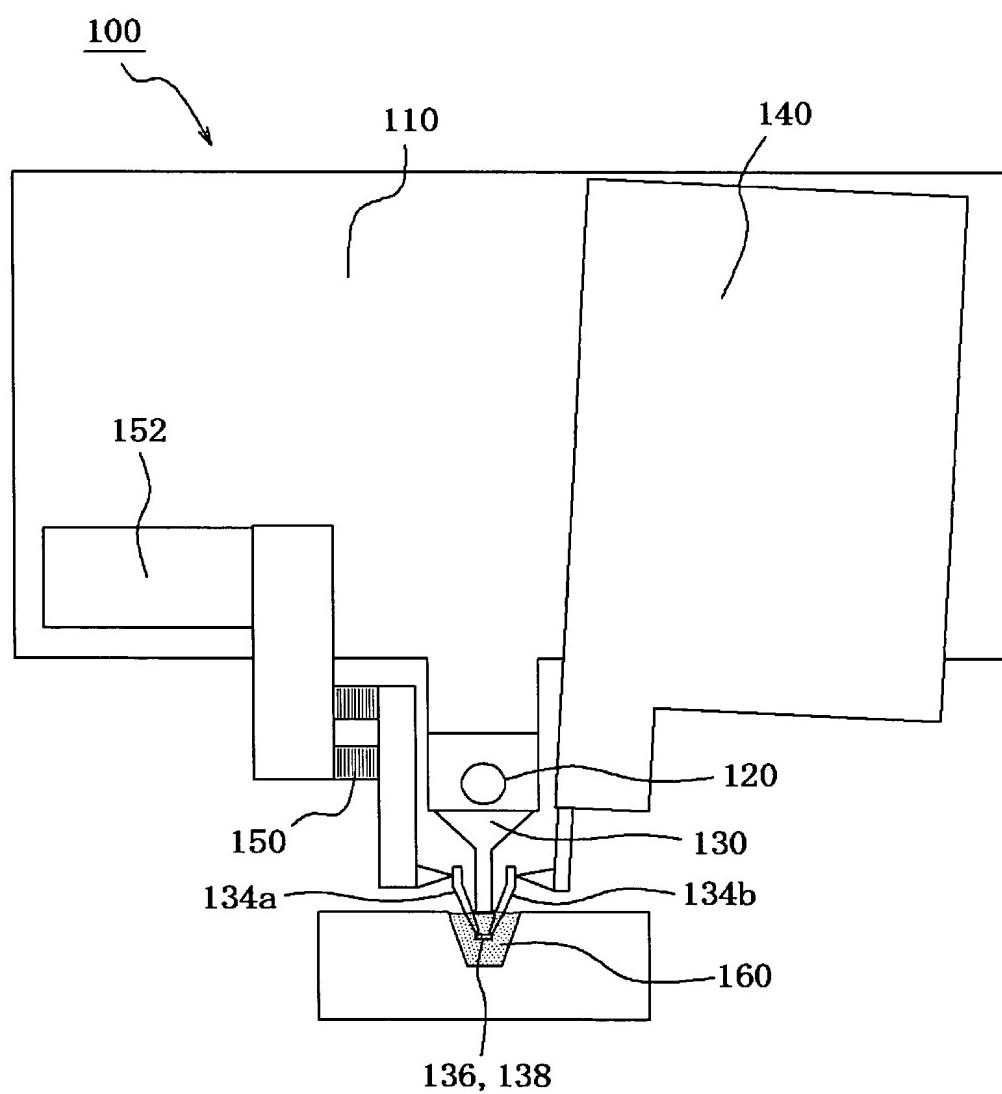
[図1]

FIG. 1



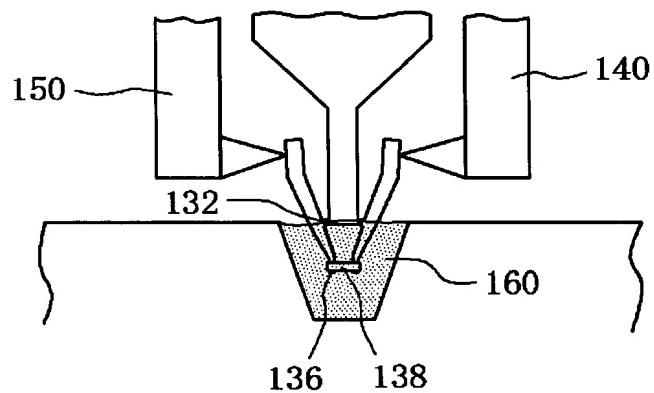
[図2]

FIG. 2



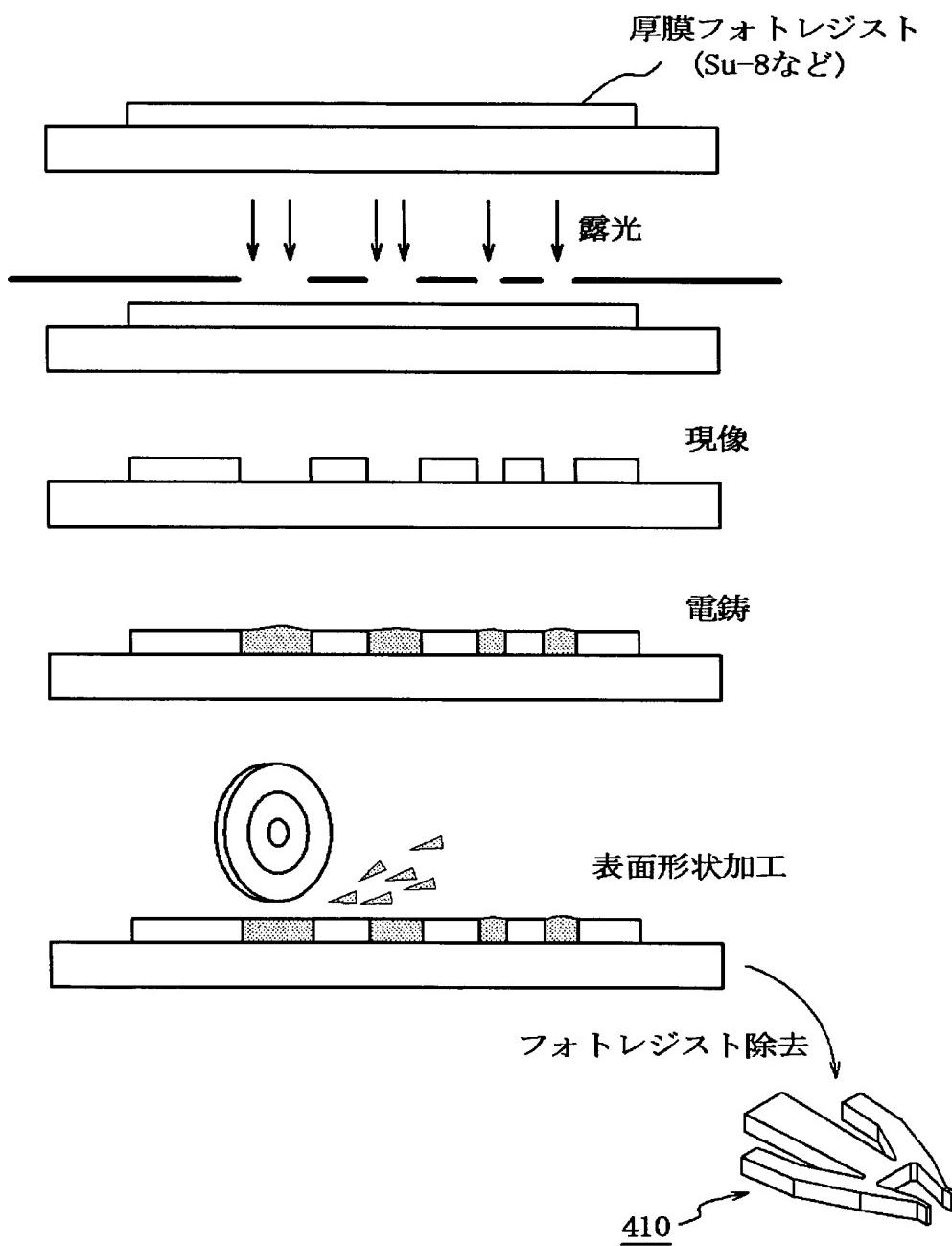
[図3]

FIG. 3



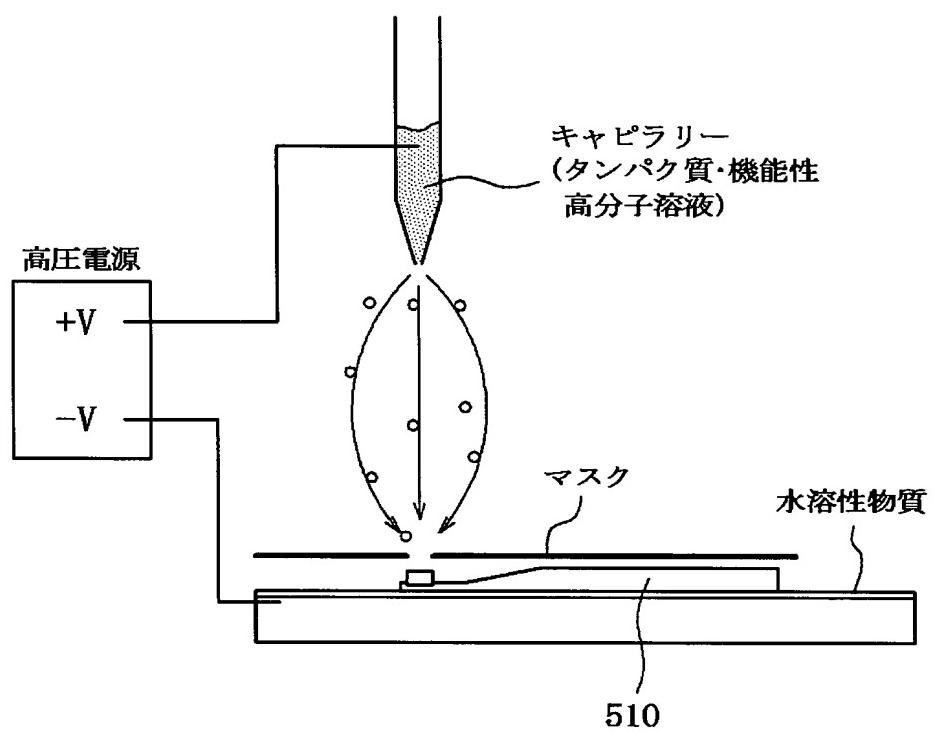
[図4]

FIG. 4



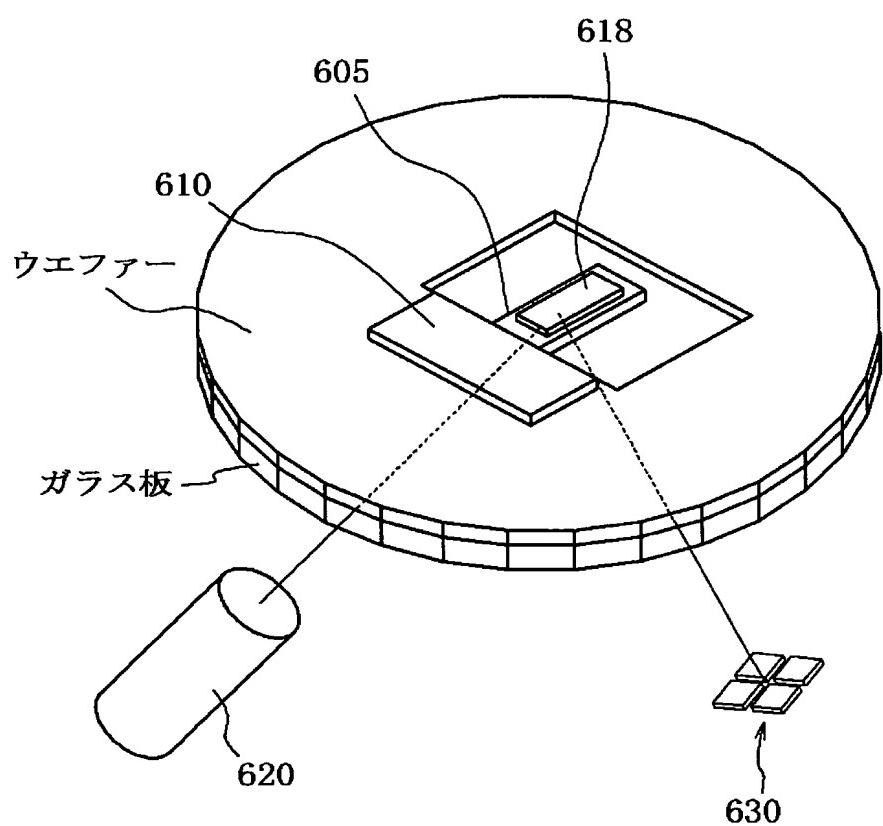
[図5]

FIG. 5



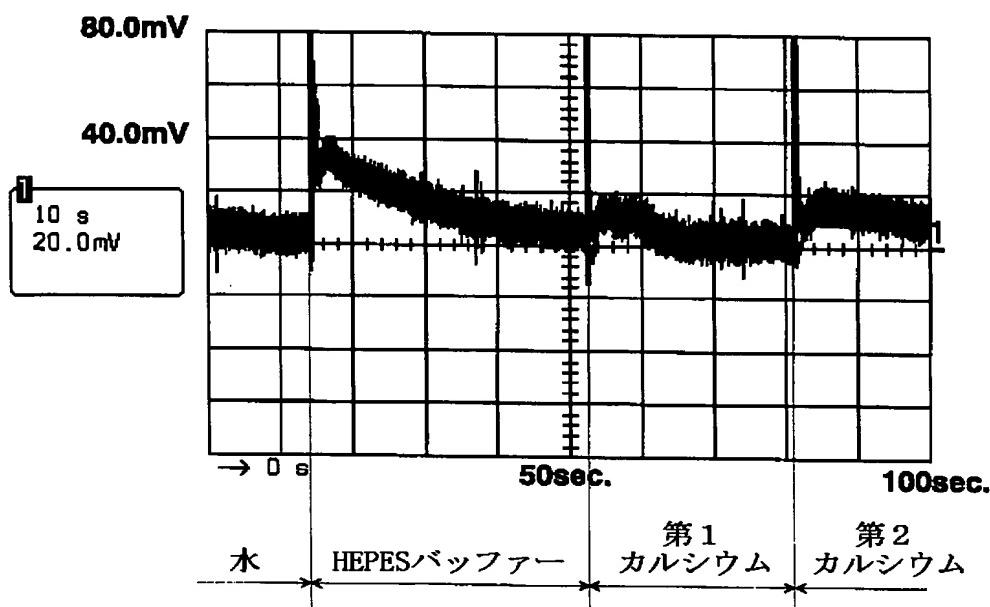
[図6]

FIG. 6



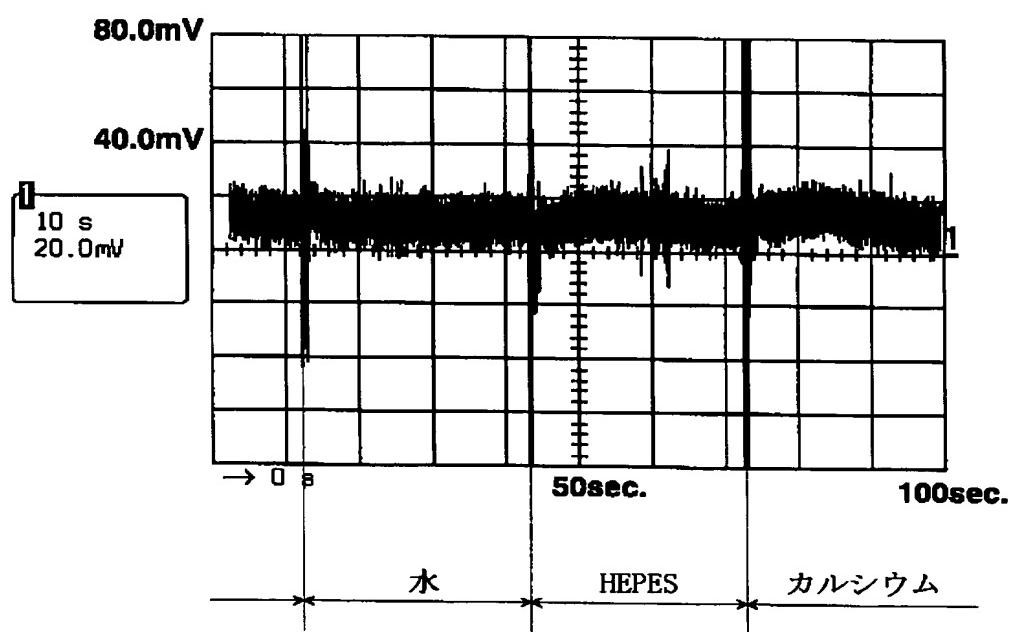
[図7]

FIG. 7



[図8]

FIG. 8



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010657

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01L1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> G01N33/53, G01L1/00, G01N33/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y/A	JP 2003-185665 A (Samsung Electronics Co., Ltd.), 03 July, 2003 (03.07.03), Full text & EP 1306449 A & US 2003/077649 A	1-4,8,9,13/ 5,6/7,10-12, 14,15
X/Y/A	FRITZ et al., "Translating Biomolecular Recognition into Nanomechanics", SCIENCE, Vol.288 (2000), pages 316 to 318	1-4,10-12, 14,15/5,6/ 7-9,13
Y	JP 2003-136005 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 13 May, 2003 (13.05.03), Full text & WO 2003/039759 A	5,6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 August, 2004 (26.08.04)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C1' G01N33/53, G01L1/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C1' G01N33/53, G01L1/00, G01N33/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/Y/A	JP 2003-185665 A (三星電子株式会社) 2003.07.03 全文 & EP 1306449 A & US 2003/077649 A	1-4, 8, 9, 13/ 5, 6/7, 10-12, 14, 15
X/Y/A	FRITZ et al "Translating Biomolecular Recognition into Nanomechanics" SCIENCE Vol. 288 (2000) p. 316-318	1-4, 10-12, 1 4, 15/5, 6/ 7-9, 13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

26. 08. 2004

## 国際調査報告の発送日

14. 9. 2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

山村 桂子

2 J 9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-136005 A (理化学研究所) 2003.05.13 全文 & WO 2003/039759 A	5, 6